

ارتباط پلی مورفیسم 137G/C ژن اینترلوکین ۱۸ با خطر ابتلا به بیماری رینیت آلرژیک

شهین رمازی^۱، دکتر حمیدرضا خضرای^{۲*}، دکتر مجید متولی باشی^۳، الهام ایزی^۴، دکتر مرتضی هاشم زاده جالشری^۵، مرضیه ابوالحسنی^۶

- ۱- دانشجوی دکتری ژنتیک، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد. ۲- استادیار، گروه گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد. ۳- دانشیار، بخش ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان. ۴- کارشناس ارشد سلولی و تکوینی گیاهی، مرکز تحقیقات طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار. ۵- استاد، گروه ژنتیک انسانی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد. ۶- کارشناس ژنتیک، مرکز تحقیقات بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

چکیده

زمینه و هدف: ژن اینترلوکین ۱۸ (IL-18) که بر روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد؛ به عنوان یکی از عوامل خطر بیماری های آلرژیک شناخته شده است. این ژن عضو خانواده اینترلوکین ۱ بوده که به عنوان یک عامل القاکننده ترشح اینترفرون گاما (IFN- γ) نیز شناخته می شود. همچنین IL-18 به وسیله تولید IgE توسط القای سنتز IL-4 و IL-13 در ماست سل ها، بازوفیل ها و ائوزینوفیل ها سبب بروز واکنش های وابسته به سلول های T کمکی نوع II (Th2 responses) و در نتیجه بروز واکنش های آلرژیک می گردد. این مطالعه به منظور تعیین ارتباط پلی مورفیسم 137G/C در پروموتور ژن اینترلوکین ۱۸ با بیماری رینیت آلرژیک انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه موردی - شاهدهی روی ۲۹۳ بیمار مبتلا به رینیت آلرژیک و ۲۱۸ فرد سالم در استان چهار محال و بختیاری انجام شد. پس از استخراج DNA ژنومی نمونه های خون، اختلاف فراوانی پلی مورفیسم ژن اینترلوکین ۱۸ در ناحیه 137G/C به روش RFLP/RCR انجام گردید.

یافته ها: فراوانی ژنوتیپ های GG، GC و CC در گروه مورد به ترتیب ۶۴/۲، ۳۲/۱ و ۳/۷ و در گروه شاهد به ترتیب ۶۰/۱، ۳۵/۵ و ۴/۴ تعیین شد که اختلاف آماری معنی داری نداشتند.

نتیجه گیری: پلی مورفیسم 137G/C- پروموتور ژن اینترلوکین ۱۸ در بروز بیماری رینیت آلرژیک موثر نبود.

کلید واژه ها: رینیت آلرژیک، اینترلوکین ۱۸، پلی مورفیسم

* نویسنده مسؤول: دکتر حمیدرضا خضرای، پست الکترونیکی a1hamid@yahoo.com

نشانی: شهرکرد، بیمارستان کاشانی، بخش گوش و حلق و بینی، تلفن و نمابر ۰۳۸-۳۲۲۶۴۸۲۵

وصول مقاله: ۱۳۹۳/۲/۲۰، اصلاح نهایی: ۱۳۹۳/۴/۱۸، پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۴/۲۹

مقدمه

اهمیت در مورد این بیماری افزایش شیوع آن همانند سایر آلرژی ها در سراسر دنیا است و تاکنون علل متعددی از جمله عوامل محیطی، تغذیه، ژنتیک و بسیاری از عوامل ناشناخته دیگر در بروز این بیماری مطرح شده است (۷).

رینیت آلرژیک به دنبال در معرض قرار گرفتن با یک آلرژن، با یک واکنش وابسته به IgE همراه است (۸-۱۱). تاکنون ژن های زیادی در رابطه با این بیماری مانند پلی مورفیسم های ژن های کدکننده اینترلوکین و گیرنده های آن شناخته شده اند (۱۲). یکی از ژن های شناخته شده دخیل در بروز این بیماری IL-18 است که توسط ماکروفاژها و مونوسیت ها در بافت های درگیر تولید و ترشح می گردد (۱۳-۱۵). IL-18 به همراه IL-4 و IL-13 با تولید IgE در ایجاد پروسه های التهابی و ایمنی نقش مهمی ایفا می کنند (۱۶).

IL-18 به عنوان عامل القاء کننده INF می تواند در حضور IL-12 باعث القاء واکنش های ایمنی وابسته به سلول های Th1 شود.

اصطلاح آتوپي (Atopy) به بیماری های وابسته به IgE اطلاق می شود. افراد آتوپیک دارای استعداد ارثی برای تولید آنتی بادی های IgE بر ضد آلرژن های محیطی شایع و دارای یک یا چند بیماری آتوپیک از قبیل رینیت آلرژیک، آسم و اگزمای آتوپیک هستند (۱). شایع ترین بیماری آلرژیک بیماری رینیت آلرژیک است. میزان شیوع آن در جمعیت های اروپایی حدود ۱۸ درصد و در ایالات متحده آمریکا حدود ۳۰ درصد در بزرگسالان و حدود ۴۰ درصد در کودکان گزارش شده است (۳ و ۲). در مناطق مختلف کشور از جمله بابل، بیرجند، کرج و زنجان شیوع این بیماری ۱۵-۱۰ درصد برآورد شده است (۵ و ۴).

در بیماری رینیت آلرژیک مخاط دستگاه تنفسی فوقانی، به خصوص مخاط بینی در مواجهه با عوامل محرک و آلرژن های محیطی دچار التهابی از نوع آلرژیک می گردد (۶). نکته حایز

ترموسایکتر (ASTEC, PC818, Japan) تکثیر گردید. سپس محصولات PCR از نظر وجود پلی مورفیسم 137G/C- با روش RFLP و با استفاده از آنزیم محدود کننده EcoRI که آلل حاوی پلی مورفیسم 137G/C- را برش می دهد؛ بررسی شد. برای تکثیر قطعه مورد نظر از توالی 3'-ATG CTT CTA ATG GAC TAA GGA-5 به عنوان پرایمر فوروارد و از توالی 3'-GTA ATA TCA CTA TTT TCA TGA ATT-5 برای پرایمر معکوس استفاده گردید (۱۸).

در واکنش PCR هر میکروتیوپ حاوی ۰/۲ میکرولیتر از هر یک از پرایمرها (10PM)، ۲ میکرو لیتر MgCl₂ (۵۰mM)، یک میکرو لیتر DNA (100ng)، ۲/۵ میکرو لیتر بافر PCR، ۰/۱ میکرو لیتر از آنزیم Taq پلیمرز (5unit/μl)، ۰/۵ میکرو لیتر dNTP (10mM) بود که با آب مقطر به حجم نهایی ۲۵ میکرو لیتر رسید. شرایط دمایی ترموسایکلر پس از بهینه سازی شامل مرحله واسرشت اولیه ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه سپس ۳۰ سیکل شامل ۹۴ درجه سانتی گراد برای واسرشت به مدت ۳۰ ثانیه و ۳۰ ثانیه ۵۰ درجه سانتی گراد برای اتصال پرایمرها به DNA هدف، ۳۰ ثانیه در ۷۲ درجه سانتی گراد برای گسترش رشته های مکمل و سرانجام گسترش نهایی در ۷۲ درجه سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه بود. برای بررسی کیفیت محصول تکثیر شده پس از PCR، الکتروفورز محصولات بر روی ژل ۸ درصد پلی آکریل امید (Merck, Germany) تحت جریان ۵۰ میلی آمپر به مدت یک ساعت انجام گردید. سپس ژل الکتروفورز با نیترات نقره رنگ آمیزی و قابل مشاهده گردید.

برای انجام تکنیک RFLP، ۵ میکرو لیتر از محصول PCR توسط ۱۰ واحد (1μl) از آنزیم EcoRI (10U/μl) تهیه شده از شرکت Fermentase-Canada به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد (مطابق با پروتکل همراه آنزیم) مورد هضم قرار گرفت. سپس مقدار ۴μl از محصول PCR هضم شده بر روی ژل پلی آکریل امید ۸ درصد تحت جریان ۴۰ میلی آمپر به مدت یک ساعت الکتروفورز گردید و ژل الکتروفورز با استفاده از محلول نیترات نقره رنگ آمیزی شد.

پس از تیمار محصولات PCR به وسیله آنزیم محدود کننده EcoRI محصولات بر روی ژل پلی آکریل امید الکتروفورز و رنگ آمیزی شدند. در صورت وجود پلی مورفیسم G در قطعه مورد نظر آنزیم توالی ۶ بازی 3'-GAATTC-۵ را شناسایی و آن را از ناحیه بین باز GA برش زده و به این ترتیب پلی مورفیسم مورد نظر شناسایی گردید. این جایگاه برش در آلل حاوی پلی مورفیسم C (آلل حاوی پلی مورفیسم 137C-) وجود ندارد. تشکیل سه باند در نواحی ۱۳۱، ۱۰۷ و ۲۴ بر روی ژل نشان دهنده وجود ژنوتیپ GC است.

در صورتی که در غیاب IL-12 باعث القاء واکنش های ایمنی وابسته به سلول های Th2 می گردد (۱۶و۱۷). بازوفیل ها و ماست سل ها در واکنش به IL-3 و IL-18 مقدار زیادی IL-4 و IL-13 تولید می کنند (۱۶و۱۸) که مهم ترین القاء کننده ی تولید IgE هستند (۱۹). همچنین در تحریک تولید هیستامین از بازوفیل ها و ماست سل ها نیز موثرند که مهم ترین عامل در ایجاد واکنش های آلرژیک است (۱۴و۲۰). نتایج مطالعات قبلی نشان دهنده افزایش قابل توجه غلظت IL-18 در سرم بیماران مبتلا به آسم در مقایسه با افراد سالم بوده است (۲۱-۲۳). جهش های تک نوکلئوتیدی (SNPs) مربوط به IL-18 نیز می تواند در بروز فنوتیپ وابسته به سلول های Th2 در افراد دارای اتوپنی نقش داشته باشد (۱۳و۱۴). مطالعات قبلی نشان داده آلل دارای نوکلئوتید G در محل ۱۳۳- در پروموتور ژن IL18 با سطح بالای IgE در ارتباط است و SNP های پلی مورفیسم 133C/G- در جایگاه اتصال بالا دست این ژن با پروتئین تنظیمی NF-1 واقع شده است. پروتئین NF-1 در نسخه برداری پروتئین های تنظیمی ایمنی مانند گیرنده TNF و عامل رشد بتا یا بتا IL-1 نقش دارد (۱۸). پلی مورفیسم 607C/A- نیز در بالا دست این ژن در محل اتصال عامل رونویسی CREB یا پروتئین تنظیمی متصل شونده به عناصر پاسخگو به cAMP قرار دارد که می تواند در بیان ژن IL-18 موثر باشد (۲۴-۲۶). همچنین پلی مورفیسم 137G/C- در محل بایندینگ سایت GATA3 واقع شده است که مسؤول القاء سلول T کمکی است (۲۷و۲۸). این مطالعه به منظور تعیین ارتباط پلی مورفیسم 137G/C در پروموتور ژن اینترلوکین ۱۸ با بیماری رینیت آلرژیک در استان چهار محال و بختیاری انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه موردی - شاهده ی روی ۲۹۳ بیمار مبتلا به رینیت آلرژیک مراجعه کننده به بیمارستان هاجر شهر کرد و ۲۱۸ فرد سالم از استان چهار محال بختیاری به روش نمونه گیری آسان در سال ۱۳۹۱ انجام شد. بیماری افراد توسط متخصص گوش و حلق و بینی تایید گردید. گروه شاهد فاقد هرگونه علائم و سابقه خانوادگی آلرژی بودند و توزیع سنی و جنسی آنها با گروه مورد مطابقت داشت.

پس از اخذ رضایت نامه کتبی از شرکت کنندگان در مطالعه، ۵ میلی لیتر خون دریافت شد و تا زمان استخراج ژنوم هر فرد، در لوله های حاوی EDTA (با غلظت ۰/۵ مولار) در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری گردید. سپس استخراج DNA به روش استاندارد فنل - کلروفرم انجام گردید و کمیت و کیفیت DNA استخراج شده از نظر میزان خلوص و غلظت با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر (Unico 2100, USA) مورد ارزیابی قرار گرفت و با استفاده از پرایمرهای اختصاصی و به کمک دستگاه

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-19 و آزمون کای اسکوئر تجزیه و تحلیل شدند. مقادیر کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطوح معنی‌دار تلقی شدند.

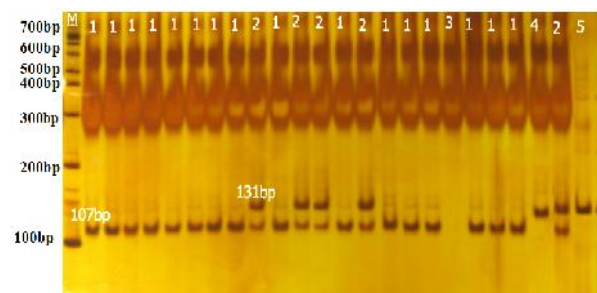
یافته‌ها

از الکتروفورز محصولات PCR حاصل از تکثیر ژن اصلی بر روی ژل پلی آکریل آمید باندی در ناحیه ۱۳۱ جفت باز تشکیل شد که فاقد هرگونه اسمیر و باندهای اضافی بود که معرف اختصاصی بودن پرایمرها و شرایط بهینه واکنش PCR است.

افراد گروه مورد به ترتیب دارای ژنوتیپ GG (۱۷۶ نفر)، ژنوتیپ GC (۱۰۴ نفر) و ژنوتیپ CC (۱۳ نفر) بودند. در حالی که ژنوتیپ‌ها GG، GC و CC در گروه شاهد به ترتیب در ۱۴۰ نفر، ۷۰ نفر و ۸ نفر مشاهده شد. ۶۰/۱ درصد از گروه مورد و ۶۴/۲ درصد از گروه شاهد دارای ژنوتیپ GG دارا بودند و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. فراوانی ژنوتیپ GC در گروه‌های مورد و شاهد به ترتیب ۳۵/۵ درصد و ۳۲/۱ درصد و فراوانی ژنوتیپ CC نیز در گروه‌های مورد و شاهد به ترتیب ۴/۴ درصد و ۳/۷ درصد تعیین شد. این اختلاف‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود.

فراوانی ال ال C در گروه مورد ۲۲/۲۵ درصد و در گروه شاهد ۱۹/۷۵ درصد و فراوانی ال ال G در گروه‌های مورد و شاهد به ترتیب ۷۷/۷۵ درصد و ۸۰/۲۵ درصد تعیین شد. این اختلاف‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در افراد هموزیگوت GG دو باند ۱۰۷ bp و ۲۴ مشاهده شد. در صورتی که افراد هموزیگوت CC فقط باند ۱۳۱bp نشان دادند (شکل یک).



شکل ۱: محصولات پلی مورفیسم PCR-RFLP بر روی ژل پلی آکریل آمید ۸ درصد (137G/C-)

M: مارکر (10۰bp)؛ ۱: ژنوتیپ GG؛ ۲: ژنوتیپ GC؛ ۳: کنترل منفی (بدون DNA)؛ ۴: ژنوتیپ CC؛ ۵: کنترل مثبت (بدون آنزیم) قطعه ۲۴bp به علت اندازه کوچک از ژل خارج گردید.

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه فراوانی آللی و فراوانی ژنوتیپی مربوط به پلی مورفیسم 137G/C در بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک در مقایسه با گروه سالم تفاوت آماری قابل توجهی نشان

نداد.

برخلاف نتایج مطالعه ما، مطالعه Kruse و همکاران در آلمان نشان داد پلی مورفیسم 137G/C- با فنوتیپ آتوپیک ارتباط آماری معنی‌داری دارد (۱۸)؛ اما در مطالعه Sebelova و همکاران در جمهوری چک ارتباط معنی‌داری بین فراوانی آللی و فراوانی ژنوتیپی این پلی مورفیسم با بیماری رینیت آلرژیک گزارش نشد (۲۹).

فاکتور رونویسی GATA3 به صورت انتخابی در سلول‌های Th2 بیان شده و در افزایش بیان سایتوکاین‌های مربوط به این سلول‌ها نقش مؤثری داشته و به عنوان یکی از عوامل تمایزی برای سلول‌های Th2 شناخته می‌شود. این فاکتور رونویسی دارای جایگاه اتصال در پروموتور ژن IL-5 است. همچنین در رونویسی ژن‌های IL-4 و IL-13 نقش داشته و می‌تواند به عنوان یک تنظیم‌کننده مهم واکنش‌های Th2 در درمان بیماری‌های آلرژیک مورد توجه قرار گیرد (۲۷). همچنین مطالعات نشان‌دهنده افزایش بیان GATA3 در بیماری آسم است (۲۸). در مطالعه حاضر پلی مورفیسم 137G/C- در بروز بیماری رینیت آلرژیک مؤثر نبود. این اختلافات می‌تواند مربوط به نحوه وراثت و مکانیسم پیچیده بیماری رینیت آلرژیک (۳۰ و ۳۱) و عوامل مختلفی از قبیل اثر متقابل بین ژن‌ها و پلی مورفیسم‌های موجود در یک ژن در بروز بیماری و نیز اثر عوامل محیطی به خصوص نوع و میزان عرضه آلرژن در مکان‌های مختلف و تنوع نژادی افراد باشد (۳۲).

انجام مطالعات بیشتری برای شناسایی ژن‌های کلیدی و بررسی اثر متقابل این ژن‌ها و پلی مورفیسم‌های آنها پیشنهاد می‌گردد. همچنین بررسی هاپلوتایپ پلی مورفیسم‌های موجود در یک ژن و بررسی اثر عوامل محیطی در بروز بیماری، برای یادگیری بیشتر مکانیسم بیماری مهم است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که پلی مورفیسم 137G/C- (پلی مورفیسم مربوط به پروموتور ژن IL-18) در بروز بیماری رینیت آلرژیک مؤثر نیست.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه خانم شهین رمازی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته ژنتیک مولکولی از دانشگاه اصفهان بود. بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به خاطر تامین بودجه تحقیق (شماره گرانت ۸۷۵) سپاسگزاری می‌نمایم. همچنین از همه کارکنان محترم مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و نیز شرکت کنندگان در مطالعه نهایت سپاس خود را اعلام می‌داریم.

References

1. VanArsdel Jr PP. Clinical Aspects of Immunology. JAMA. 1969; 209(8):1226.
2. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol. 2008 Aug; 122(2 Suppl):S1-84.
3. Bernstein JA. Allergic and mixed rhinitis: Epidemiology and natural history. Allergy Asthma Proc. 2010 Sep-Oct;31(5):365-9.
4. Mohammadzadeh I, Ghafari J, Barari Savadkoobi R. The prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in North of Iran: the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). Iran J Pediatr. 2008; 18(2): 117-22.
5. Karimi M, Mirzaei M, Ahmadi MH. [Prevalence of asthma , allergic rhinitis and eczema symptoms among 13-14 year-old school children in Yazd in 2003]. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2007; 6(3): 270-75. [Article in Persian]
6. Pawankar R, Mori S, Ozu C, Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. Asia Pac Allergy. 2011 Oct; 1(3):157-67.
7. Austen KF. Allergies, anaphylaxis, and systemic mastocytosis. In: Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th. New York: McGraw-Hill Professional. 2004; pp: 253-7.
8. Tran NP, Vickery J, Blais MS. Management of rhinitis: allergic and non-allergic. Allergy Asthma Immunol Res. 2011 Jul; 3(3): 148-56.
9. Mullol J, Valero A, Alobid I, Bartra J, Navarro AM, Chivato T, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma update (ARIA 2008). The perspective from Spain. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008; 18(5):327-34.
10. Ridolo E, Compalati E, Olivieri E, Canonica GW. A review of allergic rhinitis. European Respiratory Disease. 2011;71(1):67-72.
11. Broide DH. Allergic rhinitis: pathophysiology. Allergy Asthma Proc. 2010 Sep-Oct;31(5):370-4.
12. Kuo CT, Leiden JM. Transcriptional regulation of T lymphocyte development and function. Annu Rev Immunol. 1999; 17:149-87.
13. Thompson SR, Humphries SE. Interleukin-18 genetics and inflammatory disease susceptibility. Genes Immun. 2007 Mar; 8(2):91-9.
14. Tsutsui H, Yoshimoto T, Hayashi N, Mizutani H, Nakanishi K. Induction of allergic inflammation by interleukin-18 in experimental animal models. Immunol Rev. 2004 Dec; 202: 115-38.
15. Kemp AS. Allergic rhinitis. Paediatr Respir Rev. 2009 Jun; 10(2): 63-8.
16. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. Annu Rev Immunol. 2001; 19:423-74.
17. Esch R, Bush RK. Aerobiology of outdoor allergens. In: Adkinson Jr NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Simons ER, Holgate ST, et al. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 6th. Philadelphia: Mosby Company. 2007; pp: 529-55.
18. Kruse S, Kuehr J, Moseler M, Kopp MV, Kurz T, Deichmann KA, et al. Polymorphisms in the IL 18 gene are associated with specific sensitization to common allergens and allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2003 Jan;111(1):117-22.
19. Trzeciak M, Sokołowska-Wojdyło M, Bara ska-Rybak W, Maciejewska A, Michajłowski I, Roszkiewicz J. Interleukin 18 – a pleiotropic cytokine involved in the Th1 and Th2 immunological response. Post Dermatol Alergol. 2011; 28(4): 309-12.
20. Tsutsui H, Matsui K, Okamura H, Nakanishi K. Pathophysiological roles of interleukin-18 in inflammatory liver diseases. Immunol Rev. 2000 Apr;174:192-209.
21. Wong CK, Ho CY, Ko FWS, Chan CHS, Ho ASS, Hui DSC, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN- γ , IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. Clin Exp Immunol. 2001 Aug; 125(2):177-83.
22. Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, Teramoto S, Shiratori M, Hashimoto M, et al. IL-18 might reflect disease activity in mild and moderate asthma exacerbation. J Allergy Clin Immunol. 2001 Feb;107(2):331-6.
23. Ando M, Shima M. Serum interleukins 12 and 18 and immunoglobulin E concentrations and allergic symptoms in Japanese schoolchildren. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007; 17(1):14-9.
24. Sohn MH, Lee KE, Kim KE. Interleukin-18 is associated with increased severity of atopic dermatitis in children. Allergy Asthma Proc. 2004 May-Jun;25(3):181-4.
25. Kretowski A, Mironczuk K, Karpinska A, Bojaryn U, Kinalski M, Puchalski Z, et al. Interleukin-18 promoter polymorphisms in type 1 diabetes. Diabetes. 2002 Nov;51(11):3347-9.
26. Liang XH, Cheung W, Heng CK, Wang DY. Reduced transcriptional activity in individuals with IL-18 gene variants detected from functional but not association study. Biochem Biophys Res Commun. 2005 Dec; 338(2):736-41.
27. An P, Thio CL, Kirk GD, Donfield S, Goedert JJ, Winkler CA. Regulatory polymorphisms in the interleukin-18 promoter are associated with hepatitis C virus clearance. J Infect Dis. 2008 Oct; 198(8):1159-65.
28. Ray A, Cohn L. Th2 cells and GATA-3 in asthma: new insights into the regulation of airway inflammation. J Clin Invest. 1999 Oct;104(8):985-93.
29. Sebelova S, Izakovicova-Holla L, Stejskalova A, Schüller M, Znojil V, Vasku A. Interleukin-18 and its three gene polymorphisms relating to allergic rhinitis. J Hum Genet. 2007; 52(2):152-8.
30. Toda M, Ono SJ. Genomics and proteomics of allergic disease. Immunology. 2002 May; 106(1): 1-10.
31. Peden DB. Influences on the development of allergy and asthma. Toxicology. 2002 Dec; 181-182: 323-8.
32. Wang DY. Risk factors of allergic rhinitis: genetic or environmental? Ther Clin Risk Manag. 2005 Jun; 1(2): 115-23.

Original Paper

Association of Interleukin-18 gene polymorphism -137G/C with Allergic rhinitis

Ramazi Sh (M.Sc)¹, Khazraei HR (Ph.D)^{*2}, Motovalibashi M (Ph.D)³
Iziy E (M.Sc)⁴, Hashemzade Chaleshtori M (Ph.D)⁵, Abolhassani M (B.Sc)⁶

¹Ph.D Candidate in Genetic, Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran. ²Assistant Professor, Department of Otolaryngology, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran. ³Associate Professor, Division of Genetics, Department of Biology, Faculty of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran. ⁴M.Sc in Cellular and Developmental, Traditional and Complementary Medicine Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran. ⁵Professor, Department of Genetic, Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran. ⁶B.Sc in Genetic, Biochemistry Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

Abstract

Background and Objective: The interleukin-18 (IL-18) gene on chromosome 11 has been suggested as a susceptibility factor for allergies. It is a member of the IL-1 family that was originally described as interferon (IFN- γ)-inducing factor. IL-18 might initiate Th2 responses with production of IgE via the stimulation of IL-4 and IL-13 synthesis in mast cells and in basophil and eosinophil recruitment, such as allergic inflammation. This study was done to assess the association of Interleukin-18 gene polymorphism -137G/C with allergic rhinitis.

Methods: This case-control study was performed on 293 allergic rhinitis patients and 218 healthy control volunteers. The IL-18 polymorphism was analyzed by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis.

Results: The frequency of the GG, GC and CC genotypes were 64.2%, 32.1% and 3.7% in healthy controls and 60.1%, 35.5% and 4.4% in allergic rhinitis patients, respectively. This difference was not significant.

Conclusion: This study suggests that IL-18 polymorphism gene -137G/C may not be participated as a risk factor in the pathogenesis of allergic rhinitis.

Keywords: Allergic rhinitis, Interleukin-18, Polymorphism

*** Corresponding Author: Khazraei HR (Ph.D), E-mail: a1hamid@yahoo.com**

Received 10 May 2014

Revised 29 Jun 2014

Accepted 20 Jul 2014